

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М. В. Шерешнева¹ ✉, М. В. Ильин²

¹ Областная клиническая больница, Ярославль, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Неотъемлемым компонентом успешного ведения пациентов с ишемической болезнью сердца является воздействие на ключевые модифицируемые факторы риска, прежде всего гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет. С позиции концепции сердечно-сосудистого континуума, предрасполагающими поведенческими факторами, способствующими развитию данных патологических состояний, являются курение, гиподинамия, ожирение. Окислительный стресс неразрывно связан с процессами атерогенеза на каждом этапе его прогрессирования. Проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование. Группа наблюдения представлена 89 больными со стабильной ишемической болезнью сердца. Проанализированы ключевые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязь с показателями индуцированного окисления крови. Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи гиперхолестеринемии и коэффициента окислительной активности ($r = 0,22$), курения и инициальной скорости окисления крови ($r = 0,24$), максимальной скорости окисления крови ($r = 0,25$), коэффициента окислительной активности ($r = 0,24$), сахарного диабета и времени периода инициации ($r = 0,25$); отрицательная корреляционная связь курения и времени периода инициации ($r = -0,4$). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что существует связь между образом жизни и оксидативным статусом в популяции пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Таким образом, одной из важнейших задач в ведении больных с сердечно-сосудистой патологией является влияние на поведенческие факторы риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, образ жизни, атеросклероз, окислительный стресс

Вклад авторов: М. В. Шерешнева — обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, формулирование темы исследования, определение его цели и задач, лабораторное исследование показателей индуцированного окисления крови, математико-статистическая обработка данных, формулирование выводов; М. В. Ильин — разработка программы исследования, формулирование темы исследования, определение цели и задач исследования, математико-статистическая обработка данных, формулирование выводов.

Соблюдение этических стандартов: исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. До включения в исследование пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Владимировна Шерешнева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; m.shereshneva@yandex.ru

Статья поступила: 26.11.2023 **Статья принята к печати:** 15.12.2023 **Опубликована онлайн:** 30.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.033

INTERACTION BETWEEN RISK FACTORS AND INDUCED BLOOD OXIDATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Shereshneva MV¹ ✉, Ilyin MV^{1,2}

¹ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Exposure on key modified risk factors, mainly hypercholesterolemia, arterial hypertension and diabetes mellitus, is an essential component of successful management of patients with coronary artery disease (CAD). As far as the concept of cardiovascular continuum goes, the predisposing behavioral factors that contribute to the development of these abnormal conditions include smoking, hypodynamia and obesity. Oxidative stress is closely associated with atherogenesis at every stage of progression. An open non-randomized prospective study is conducted. An observational group includes 89 patients with stable CAD. Key risk factors of cardiovascular diseases and their correlation with the values of induced blood oxidation were analyzed. Statistically significant ($p < 0.05$) positive correlation between hypercholesterolemia and coefficient of oxidative activity ($r = 0.22$), smoking and initial rate of blood oxidation ($r = 0.24$), maximum rate of blood oxidation ($r = 0.25$), coefficient of oxidative activity ($r = 0.24$), diabetes mellitus and time of the initiation period ($r = 0.25$); negative correlation between smoking and time of the initiation period ($r = -0.4$) were detected. The results obtained show there is a correlation between a lifestyle and oxidative status of patients with stable CAD. Thus, influence on behavioral risk factors is the most important task of management of patients with cardiovascular pathology.

Key words: coronary artery disease, lifestyle, atherosclerosis, oxidative stress

Author contribution: Shereshneva MV — review of up-to-date and foreign literature regarding the examined issue, formulation of the subject study, determining tasks and goals, laboratory research of induced blood oxidation values, mathematical and statistical treatment of data, making conclusions; Ilyin MV — development of research program, formulation of the subject study, determining tasks and goals, mathematical and statistical treatment of data, and making conclusions.

Compliance with ethical standards: the research underwent through an ethical expertise and was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl Medical University of the Ministry of Health of Russia. Prior to inclusion into research, patients received a detailed explanation of tasks and goals, and a voluntary informed consent was obtained.

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina V. Shereshneva
ul. Revoliutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; m.shereshneva@yandex.ru

Received: 26.11.2023 **Accepted:** 15.12.2023 **Published online:** 30.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.033

Кардиоваскулярная патология остается ведущей причиной смертности и инвалидизации в развитых странах, в том числе и в Российской Федерации: почти половина всех смертей происходит по причине сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Несмотря на достижения современной фармакотерапии, ведение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска остается нетривиальной задачей в практике клинициста. Модификация образа жизни является неотъемлемым компонентом в эффективном лечении больных ишемической болезнью сердца.

Устойчиво вошедший в употребление термин «фактор риска» был введен в практику в 1961 г. при проведении Фремингемского исследования сердца — самого продолжительного эпидемиологического исследования в медицине, заложившего фундамент современной превентивной кардиологии и позволившего выделить основные неблагоприятные факторы, оказывающие значимое влияние на развитие сердечно-сосудистых событий [2]. Этими факторами риска являются прежде всего артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, и, что немаловажно, они относятся к категории модифицируемых.

Атеросклероз и неотъемлемо связанный с ним окислительный стресс являются ключевыми патогенетическими звеньями развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых событий. Биохимический субстрат окислительного стресса представляет собой нарушение гомеостаза процессов свободно-радикального окисления и системы антиоксидантной защиты [3–5].

Таким образом, эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний неразрывно связана не только с пониманием патогенеза атеросклероза и фармакологическим воздействием, но и с мероприятиями, направленными на коррекцию модифицируемых факторов риска [6–8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (г. Ярославль). Работа включена в программу научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, прошла этическую экспертизу. Исследованы 89 больных со стабильной ишемической болезнью сердца в возрасте $58,1 \pm 8,3$, в том числе 70 мужчин в возрасте $57,8 \pm 8,2$ лет и 19 женщин

в возрасте $63,9 \pm 6,9$ лет. Диагноз ИБС подтвержден результатами клинического обследования, нагрузочных тестов, данными коронароангиографии. Медикаментозное лечение соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Были проанализированы ключевые модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия зарегистрирована у 38 больных, избыточный вес или ожирение — у 75 пациентов, артериальная гипертензия наблюдалась у 81 больного, сахарный диабет диагностирован у 14 больных, 43 пациента были курильщиками (табл. 1).

Оценка показателей индуцированного окисления крови проводилась на биологическом кислородном мониторе YSI 5300 (Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc., США). Свободнорадикальное окисление компонентов крови индуцировалось водорастворимым индуктором AAPH (2,2'-азобис (2-амидино-пропан) дигидрохлорид).

По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определяли:

- 1) скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с;
- 2) время периода инициации (T), мин;
- 3) инициальную скорость окисления крови (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с;
- 4) максимальную скорость окисления крови (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с;
- 5) конечную скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с;
- 6) коэффициент окислительной активности (КА), %.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро–Уилка. Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Исследование вида зависимости признака от одного или нескольких других признаков проводилось на основании логистического регрессионного анализа. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты корреляционного анализа показателей индуцированного окисления крови и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных ИБС

| Показатели | Число пациентов (%) |
|---|---------------------|
| Общее число больных | 89 (100,0) |
| Мужчины | 70 (78,65) |
| Женщины | 19 (21,35) |
| возраст, годы (M±SD) | 58,1±8,3 |
| мужчины | 57,8±8,2 |
| женщины | 63,9±6,9 |
| Наличие модифицируемых факторов риска ССО | |
| Гиперхолестеринемия | 38(42,7) |
| Избыточный вес или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²) | 75(84,3) |
| Артериальная гипертензия | 81 (91,0) |
| Сахарный диабет | 14(15,7) |
| Курение | 43(48,3) |

Таблица 2. Матрица корреляций: факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

| Показатель | V _{ox} , 10–8 моль/л•с | V _{init} , 10–8 моль/л•с | T, мин | V _{term} , 10–8 моль/л•с | V _{max} , 10–8 моль/л•с | КА, % |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|----------------------------------|-------|
| ИМТ | –0,04 | 0,11 | 0,01 | 0,15 | 0,14 | 0,01 |
| Курение | –0,09 | 0,24 | –0,40 | –0,04 | 0,25 | 0,24 |
| АГ | –0,2 | –0,12 | 0,13 | –0,01 | –0,11 | –0,18 |
| СД | –0,11 | –0,21 | 0,25 | –0,02 | –0,19 | –0,19 |
| Гиперхолестеринемия | 0,01 | 0,17 | –0,20 | –0,04 | 0,11 | 0,22 |

В группе больных ИБС ($n = 89$) обнаружены слабой силы статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция гиперхолестеринемии и коэффициента окислительной активности ($r = 0,22$); слабая положительная корреляция между курением и инициальной скоростью окисления крови ($r = 0,24$), средней силы отрицательная корреляция с временем периода инициации ($r = -0,4$), слабая положительная корреляция с максимальной скоростью окисления крови ($r = 0,25$) и коэффициентом окислительной активности ($r = 0,24$); слабая положительная корреляция между наличием сахарного диабета и временем периода инициации ($r = 0,25$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из ключевых поведенческих факторов, определяющих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является курение. Табачный дым содержит множество компонентов, которые способны приводить к окислительному повреждению клеточных структур: активные формы кислорода (АФК) образуются как непосредственно при сгорании табака, так и в процессе биотрансформации множества компонентов, входящих в состав потока дыма [9]. Установлено, что курение способствует снижению активности системы антиоксидантной защиты. У курильщиков отмечается значительное снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [10]. Мышьяк, свинец, кадмий и ртуть, присутствующие в табачном дыме, снижают биодоступность глутатиона [11].

Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время рассматриваются в рамках так называемого «сердечно-сосудистого континуума». Данная концепция, предложенная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., позволяет рассматривать сердечно-сосудистую патологию как непрерывный патологический процесс от воздействия факторов риска до развития сердечной недостаточности и смерти [12].

Субстратом ишемической болезни сердца является атеросклероз, представляющий собой каскад последовательных патологических изменений, начальным этапом которого является окисление липопротеидов [13]. В персистирующих неблагоприятных условиях, основой которых являются такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и дислипидемия, АФК активируют провоспалительные сигнальные пути, способствующие окислительной модификации липидов, и повышают их атерогенность [14, 15].

Гиперхолестеринемия представляет собой один из главных факторов, играющих роль в прогрессировании атеросклероза [16]. Тесная взаимосвязь окислительного стресса и показателей дислипидемии доказана не только у пациентов с установленным атеросклерозом, но

и в популяции без установленного поражения сосудистого русла [17–20]. Таким образом, достижение целевых показателей липидного профиля в зависимости от степени риска сердечно-сосудистых осложнений становится одной из важнейших задач, позволяющих улучшить качество жизни и прогноз пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти у больных сахарным диабетом 2 типа [21, 22]. Бремя сахарного диабета реализуется не только через прогрессирование атеросклероза, но и развитие его специфического осложнения — диабетической кардиомиопатии [23]. Предполагается, что в основе ее развития лежат эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, а также глюкозотоксичность. В условиях гипергликемии в эндотелиальных клетках происходит накопление конечных продуктов гликирования, что сопровождается повышенной выработкой АФК [24–26].

Примечательным является тот факт, что жесткий контроль гликемии не ассоциирован со снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий [27, 28], в том числе в медицине критических состояний [29, 30]. Подобные результаты свидетельствуют о том, что сахарный диабет 2 типа в плане патологического воздействия на сердечно-сосудистую систему представляет собой качественно отличающееся от стойкой гипергликемии состояние. И тем более актуальной является профилактика развития этого заболевания. Модификация образа жизни в данной популяции в существенной мере способна уменьшить риск не только сердечно-сосудистой, но и общей летальности [31].

Выводы

Главной терапевтической задачей в контексте роли индуцированного окисления крови в событиях сердечно-сосудистого континуума является не столько непосредственное воздействие на атеросклероз, артериальную гипертензию или нарушения углеводного обмена у больных стабильной ишемической болезнью сердца, сколько влияние на первичные поведенческие факторы риска — курение, нерациональное питание, избыточный вес и гиподинамию.

Вопросы профилактики во многом связаны с изменением поведения пациента, что зависит от многих социальных, психологических факторов, в том числе от уклада семьи и ближайшего окружения. Влияние на эти факторы имеет ряд объективных сложностей, связанных с психологическими и этическими аспектами, формированием позитивных ценностных ориентиров. Проблема этического сопровождения реальной клинической практики требует детального обсуждения в медицинской общественности и имплементации в образовательные программы для медицинских работников.

Литература

1. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л. и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(5): 5452.
2. Куликов В. А. Фремингемское исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник ВГМУ. 2012; 2: 16–24.
3. Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, Chegodaev YS, WuWK, Orekhov AN. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology (Basel)*. 2020; 9(3): 6.
4. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1–19
5. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological chemistry*. 2019; 400(6): 711–732.
6. Hinderliter AL, Smith P, Sherwood A, Blumenthal J. Lifestyle Interventions Reduce the Need for Guideline-Directed Antihypertensive Medication. *American journal of hypertension*. 2021; 34(10): 1100–1107.
7. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022; 328(18): 1849–1861.
8. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current pharmaceutical design*. 2019; 25(38): 4063–4084.
9. Goel R, Bitzer ZT, Reilly SM, Foulds J, Muscat J, Elias RJ, et al. Influence of Smoking Puff Parameters and Tobacco Varieties on Free Radicals Yields in Cigarette Mainstream Smoke. *Chemical research in toxicology*. 2018; 31: 325–331.
10. Ohran H, Evelo CT, Sahin G. Erythrocyte antioxidant defense response against cigarette smoking in humans — the glutathione S-transferase vulnerability. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2005; 19: 226–233.
11. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation research. Reviews in mutation research*. 2021; 787: 108365.
12. Подзолков В. И., Осадчий К. К. Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? *РМЖ*. 2008; 17: 1102.
13. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafeian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*. 2019; 9(8): 301.
14. Bastani A, Rajabi S, Daliran A, Saadat H, Karimi-Busheri F. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2018; 9(4): 327–332.
15. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation research*. 2019; 124(2): 315–327.
16. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *The Surgical clinics of North America*. 2022; 102(3): 499–516.
17. Belce A, Ozkan BN, Dumlu FS, Sisman BH, Guler EM. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-Treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y., 1993)*. 2022; 44(4): 320–325.
18. Qin S. LDL and HDL Oxidative Modification and Atherosclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020; 1276: 157–169.
19. Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F, Nourozi P. Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(4): 497–500.
20. Cabunac P, Karadžov Orlić N, Arđalić D, Banjac G, Ivanišević J, Janać J, et al. Unraveling the role of oxidative stress and lipid status parameters in the onset of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2021; 40(2): 162–170.
21. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17(1): 83.
22. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular diabetology*. 2022; 21(1): 74.
23. Сорокина А. Г., Орлова Я. А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *РКЖ*. 2019; 11: 142–147.
24. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta pharmacologica Sinica*. 2019; 40(1): 1–8.
25. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*. 2020; 14(5): 583–600.
26. Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(3): 455–462.
27. Santulli G. In type 2 diabetes, intensive glucose control for 5.6 years did not differ from usual care for major CV events at 14 years. *Annals of internal medicine*. 2019; 171(6): JC31.
28. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. *The New England journal of medicine*. 2019; 380(23): 2215–2224.
29. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of internal medicine*. 2012; 23(6): 564–574.
30. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine*. 2017; 43(1): 1–15.
31. Han H, Cao Y, Feng C, Zheng Y, Dhana K, Zhu S, et al. Association of a Healthy Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes care*. 2022; 45(2): 319–329. <https://doi.org/10.2337/dc21-1512>.

Reference

1. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines / Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(5): 5452. Russian.
2. Kulikov VA. Fremingemskoe issledovanie serdtsa: 65 let izucheniya prichin ateroskleroza. Vestnik VGMU. 2012; 2: 16–24. Russian.
3. Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, Chegodaev YS, WuWK, Orekhov AN. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology (Basel)*. 2020; 9(3): 6.
4. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1–19
5. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological chemistry*. 2019; 400(6): 711–732.
6. Hinderliter AL, Smith P, Sherwood A, Blumenthal J. Lifestyle Interventions Reduce the Need for Guideline-Directed Antihypertensive Medication. *American journal of hypertension*. 2021; 34(10): 1100–1107.
7. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022; 328(18): 1849–1861.
8. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current pharmaceutical design*. 2019; 25(38): 4063–4084.
9. Goel R, Bitzer ZT, Reilly SM, Foulds J, Muscat J, Elias RJ, et al. Influence of Smoking Puff Parameters and Tobacco Varieties on

- Free Radicals Yields in Cigarette Mainstream Smoke. *Chemical research in toxicology*. 2018; 31: 325–331.
10. Ohran H, Evelo CT, Sahin G. Erythrocyte antioxidant defense response against cigarette smoking in humans — the glutathione S-transferase vulnerability. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2005; 19: 226–233.
 11. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation research. Reviews in mutation research*. 2021; 787: 108365.
 12. Podzolkov VI, Osadchii KK. Serdechno-sosudisty kontinuum: mogut li ingibitori APF razovrat «porochniy krug»? *RMJ*. 2008; 17: 1102. Russian.
 13. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*. 2019; 9(8): 301.
 14. Bastani A, Rajabi S, Daliran A, Saadat H, Karimi-Busheri F. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2018; 9(4): 327–332.
 15. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation research*. 2019; 124(2): 315–327.
 16. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *The Surgical clinics of North America*. 2022; 102(3): 499–516.
 17. Belce A, Ozkan BN, Dumlu FS, Sisman BH, Guler EM. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-Treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y., 1993)*. 2022; 44(4): 320–325.
 18. Qin S. LDL and HDL Oxidative Modification and Atherosclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020; 1276:157–169.
 19. Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F, Nourozi P. Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(4): 497–500.
 20. Cabunac P, Karadžov Orlić N, Ardalić D, Banjac G, Ivanišević J, Janać J, et al. Unraveling the role of oxidative stress and lipid status parameters in the onset of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2021; 40(2): 162–170.
 21. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17(1): 83.
 22. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular diabetology*. 2022; 21(1): 74.
 23. Sorokina AG, Orlova YA. Sovremenniy vzglyad na mekhanizmi razvitiya diabeticheskoy kardiomiopatii i vozmozhnosti ikh korreksii. *RCJ*. 2019;11: 142–147. Russian.
 24. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta pharmacologica Sinica*. 2019; 40(1): 1–8.
 25. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*. 2020; 14(5): 583–600.
 26. Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(3): 455–462.
 27. Santulli G. In type 2 diabetes, intensive glucose control for 5.6 years did not differ from usual care for major CV events at 14 years. *Annals of internal medicine*. 2019; 171(6): JC31.
 28. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. *The New England journal of medicine*. 2019; 380(23): 2215–2224.
 29. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of internal medicine*. 2012; 23(6): 564–574.
 30. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine*. 2017; 43(1): 1–15.
 31. Han H, Cao Y, Feng C, Zheng Y, Dhana K, Zhu S, et al. Association of a Healthy Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes care*. 2022; 45(2): 319–329. <https://doi.org/10.2337/dc21-1512>.